

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE de MEDECINE de CRETEIL

46

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur JULIEN Philippe

Né le 5 Juin 1942 à Fès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le : _ _ _ _ _ 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PURPURA THROMBOPENIQUE
D'ALLURE ESSENTIELLE MANIFESTATION INITIALE
DE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ.

Président : Monsieur le Professeur J. DEBRAY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556004_0032

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE de MEDECINE de CRETEIL

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur JULIEN Philippe

Né le 5 Juin 1942 à Fès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le : _ _ _ _ _ 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PURPURA THROMBOPENIQUE
D'ALLURE ESSENTIELLE MANIFESTATION INITIALE
DE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ.

Président : Monsieur le Professeur J. DEBRAY

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT en MEDICINE

(Spécialité de Médecine)



par

Monsieur JULIEN PHILIPPE

En 14-2 Juin 1971 à Créteil (France)

Présente et soutient publiquement la

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PURPURA THROMBOCYTAIQUE
D'ALLURE ESSENTIELLE - MANIFESTATION INITIALE
DE PURPUS ERYTHÉMATIFORME.

A mes Parents

A mes Frères et Soeurs

A ma Femme

A mon Fils

A Monsieur le Professeur Jacques DEBRAY

Médecin des Hôpitaux

Directeur du Département de Médecine de la

Faculté Saint-Antoine

Vice-Président de l'Université Paris VI

Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici le témoignage de ma
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean MERLAT

Chef du Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Saint-Joseph

A mes Maîtres des Facultés de Médecine de Bordeaux et de Paris

C'est moi-même le sujet de cette étude.

C'est moi-même l'interprétation de mes

observations personnelles.

A Monsieur le Docteur Jean MURAT

Chef du Service d'Immuno-Hématologie de l'Hôpital Saint-Joseph

Qui m'a donné le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma

respectueuse reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

Hippocrate a été le premier à signaler que le purpura pouvait être associé à une fièvre mais ce n'est qu'au XVI^e et au début de XVII^e siècle que La Rivère décrit le purpura sans manifestation fébrile.

Werlhof en 1735 distinguait le "morbus maculosus hemorrhagicus" comme une entité et Willan en 1808 classait les purpuras en :

- purpura simplex
- hémorragique
- urticarien
- contagieux

préparant ainsi les types décrits plus tard par Schoenlein (1829) et Henoch (1868) et connus maintenant par leurs noms.

La diminution franche du nombre des plaquettes fut mentionnée par Krauss en 1883 et par Denys en 1887 tandis que Hayem en 1895 signalait la non-rétractilité du caillot.

Duke, en 1912, démontrait l'allongement du temps de saignement. La fragilité capillaire fut signalée simultanément dans différents pays.

.../...

La première splénectomie fut réalisée en 1916, suggérée par Kaznelson, qui à cette époque était encore étudiant en médecine.

L'histoire du lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) est jalonnée par trois principaux courants d'opinion.

Dans la description initiale de cette affection, les dermatologistes se taillent la part du lion. L'existence des formes viscérales avait été déjà pressentie par Osler dès 1895.

Cependant les formes non dermatologiques "lupus sine lupo", faute d'un test permettant de les rapporter à leur origine réelle, échappent pour la plupart d'entre elles aux autres cliniciens jusqu'en 1948, date de la découverte par Hargraves de la cellule L.E.

A partir de cette date et des travaux de Hazerick, le retentissement viscéral du lupus, jusqu'alors considéré comme satellite de la lésion cutanée, revêt une autonomie de plus en plus grande, échappe aux descriptions tégumentaires et entre dans le cadre de la médecine interne et des disciplines non dermatologiques.

Dans le cas du lupus, le fait le plus remarquable est l'existence simultanée de plusieurs auto-anticorps actifs contre des constituants normaux des noyaux de toutes les cellules. Ces considérations ne sont pas tellement théoriques étant donné l'importance des travaux actuellement consacrés aux thérapeutiques dites immuno-suppressives, c'est-à-dire qui ont pour but d'inhiber ou de modifier le développement des réactions immunologiques et leurs conséquences tissulaires.

Le purpura est connu comme un des signes possibles du lupus érythémateux depuis les premières descriptions de la maladie. Kaposi fut peut-être le premier à remarquer l'association de purpura et de lupus érythémateux. Tumulty et Harvey, dans leur revue de l'histoire du lupus

érythémateux, ont souligné l'explication d'Osler sur le caractère systématique de la maladie qu'il appelait érythème exsudatif multiforme et sur la constatation du purpura aussi bien avec que sans éruption cutanée. Keil soulignait que le purpura dans le lupus érythémateux relevait de différents mécanismes dont des facteurs vasculaires, l'azotémie, la thrombocytopénie.

Plus rares sont les descriptions de purpura thrombopénique d'allure idiopathique, manifestation initiale de lupus érythémateux comme c'est le cas de notre observation.

Nous avons adopté le plan de travail suivant :

- purpura thrombopénique
- lupus érythémateux
- observation
- purpura thrombopénique et lupus érythémateux
- caractères particuliers pouvant, devant un purpura thrombopénique d'allure idiopathique, faire craindre le développement de la maladie lupique
- conclusion

PURPURA THROMBOPENIQUE

L'éruption purpurique est caractérisée par des lésions hémorragiques siégeant sur le revêtement cutané-muqueux, d'apparition essentiellement spontanée, ne s'effaçant pas à la vitro-pression et disparaissant en passant par tous les stades de la biligénie locale.

Le purpura thrombopénique occupe une place si importante dans le cadre séméiologique des purpuras, qu'une classification des purpuras, suivant qu'ils relèvent ou non d'une thrombopénie est généralement adoptée. En effet, la carence plaquettaire, génératrice de troubles complexes, retentissant tant sur la perméabilité capillaire que sur le processus de la coagulation, représente la cause la plus fréquente de l'extravasation spontanée des hématies dans le derme.

Toutefois, cette issue des hématies lors des petits vaisseaux peut résulter de mécanismes physiopathologiques différents. Si le maintien intravasculaire des hématies nécessite de toute évidence l'intégrité des parois des petits vaisseaux, qui peuvent être altérés pour de multiples raisons, elle implique également l'intégrité des divers facteurs plasmatiques de l'hémostase, de même que l'équilibre physiologique des constituants normaux du sang.

La séméiologie des purpuras est simple si l'on se borne à envisager les lésions hémorragiques du revêtement cutané qui apparaissent comme des éléments de coloration pourpre, de taille, de forme variables (pétéchies - vibices - ecchymoses) ne s'effaçant pas à la distension de la peau ou lorsqu'on exerce une pression au moyen d'une lame de verre.

L'extravasation des hématies peut ne pas être limitée au revêtement cutané et se propager au niveau des muqueuses où, en l'absence de kératinisation, le suintement de sang à l'extérieur se produit facilement : épistaxis, gingivorragies, métrorragies.

Elle peut également survenir au niveau des viscères : tissu nerveux, globes oculaires, voie urinaire, muqueuse du tube digestif, conférant au syndrome hémorragique une gravité immédiate et justifiant la distinction classique en purpura simple et purpura hémorragique.

En fait la séméiologie des purpuras est à la fois clinique et hématologique et doit chercher à aboutir à une classification étiologique, conduisant à proposer une thérapeutique logique.

Ainsi l'étude d'un malade atteint de purpura nécessite d'une part un examen clinique systématique, la recherche des circonstances d'apparition, l'étude des antécédents hémorragiques ; elle exige d'autre part, l'examen des éléments figurés du sang, des plaquettes en particulier, et l'étude des divers facteurs de l'hémostase.

L'examen cytologique du sang doit être complété par le myélogramme et la recherche de toute éventuelle anomalie sanguine, étude des protéines sériques par électrophorèse notamment.

C'est seulement après ces recherches que le cadre séméiologique du purpura pourra être précisé.

Les thrombopénies intenses, quelle qu'en soit la cause, sont à l'origine de purpuras particulièrement typiques avec échy-moses cutanées plus ou moins nombreuses, associées à des pétéchies, à des vibices.

.../...

Le purpura thrombopénique est le plus souvent un purpura hémorragique, s'accompagnant d'épistaxis, de gingivorragies, et il comporte toujours la crainte d'hémorragies viscérales, nerveuses en particulier. Il est à remarquer que l'éruption purpurique ne s'accompagne d'aucun élément érythémateux ou urticarien et que sur la muqueuse bucco-pharyngée, les manifestations hémorragiques peuvent prendre l'aspect de petites bulles noirâtres, en grain de cassis.

Les manifestations cliniques du purpura sont représentées par les pétéchies et les écchymoses.

Les PETECHIES sont des extravasations sanguines dans la partie superficielle du derme, ce sont de petites taches rouges, punctiformes et arrondies.

La densité du piqueté hémorragique est très variable, allant de quelques points, découverts au cours d'un examen systématique, à une éruption purpurique généralisée d'éléments groupés en placards.

Les lésions peuvent également se présenter sous forme d'éléments oedémateux, volontiers prurigineux ou pétéchies papuleuses, plus rarement de pétéchies bulleuses et de pétéchies nécrotiques.

Au niveau des plis de flexion, les éléments peuvent prendre l'aspect de stries hémorragiques linéaires appelées vibices.

Les ECCHYMOSES sont des hémorragies au niveau du tissu lâche sous dermique ; elles se présentent sous formes de taches plus larges, en nappes, aux contours irréguliers et imprécis ; elles sont de teinte rouge plus ou moins foncée, planes ou en légère saillie, ressemblant en tous points à des écchymoses post-traumatiques.

.../...

Du point de vue évolution, les éléments purpuriques régressent en règle rapidement ; leur coloration évolue du rouge foncé au violet, puis au jaunâtre et s'estompe en quelques jours. Très souvent des poussées éruptives se succèdent et des éléments d'âge différent coexistent, signalant la chronologie des poussées.

Cependant dans quelques cas ces lésions peuvent persister enchassées dans le derme ; elles peuvent s'accompagner de réactions d'œdème inflammatoire, prendre un aspect phlycténulaire ou bulleux et se compliquer dans quelques cas sévères de gangrène localisée.

Le siège du purpura est le plus souvent cutané, se localisant habituellement sur les membres, le thorax, la région cervicale, plus rarement sur la face. Il peut également apparaître sur les muqueuses ; les éléments purpuriques prennent alors volontiers l'aspect de bulles hémorragiques. En l'absence de kératinisation le purpura se traduit alors par des épistaxis, des gingivorragies, des métrorragies, plus rarement par des hémorragies digestives.

Mais certains purpuras peuvent avoir des localisations nerveuses particulièrement graves ainsi que des localisations oculaires ou urinaires.

L'étude histologique des purpuras est exceptionnellement pratiquée et, en dehors de rares formes de purpura dermatologique, elle n'apporte aucun renseignement de valeur formelle.

Ces signes cliniques étant précisés on fera bien sûr un examen clinique systématique en recherchant particulièrement une splénomégalie et des adénopathies.

L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE comporte plusieurs temps et commence par trois examens fondamentaux.

- Temps de saignement

C'est une épreuve globale de l'hémostase primaire, c'est à dire qu'il est influencé par la qualité des parois vasculaires, leur aptitude à se contracter à la suite d'une petite blessure, mais aussi par le nombre des plaquettes. L'interprétation d'un temps de saignement anormal doit s'effectuer en fonction de la numération des plaquettes.

- Numération des plaquettes

C'est le deuxième examen à pratiquer devant un purpura ; c'est une épreuve délicate, sujette à de nombreuses causes d'erreurs. Elle permettra d'éliminer ou non une thrombopénie, d'en préciser le degré, et éventuellement au contraire de mettre en évidence une thrombocytémie.

La numération des plaquettes doit toujours être complétée par l'examen du frottis de sang prélevé au bout du doigt et coloré par May-Grundwall-Giemsa, cette pratique permet d'éviter de grosses erreurs et apporte de précieux renseignements sur la taille la morphologie et la tendance de l'agrégation des plaquettes. Dans les thrombopénies il y a peu d'agrégats du fait de la rareté même des plaquettes, mais l'absence d'agrégation en présence d'un chiffre normal de plaquettes évoque un trouble fonctionnel.

- Signe du lacet ou de la ventouse

Ce sont encore actuellement les seules épreuves dont on dispose pratiquement pour l'étude de la fragilité capillaire, secteur de l'hémostase le moins bien exploré. Ces tests sont imparfaits et grossiers ;

.../...

ils sont néanmoins indispensables à rechercher lors d'un purpura. D'un intérêt moindre dans le cadre d'une thrombopénie, où ils sont de règle associés à l'anomalie du temps de saignement et se corrigent de pair sous corticothérapie avant même la remontée plaquettaire, ces tests prennent tout leur intérêt dans les purpuras à chiffre de plaquettes normal.

Ces trois examens fondamentaux effectués on fera une étude plus précise de l'hémostase par un certain nombre d'épreuves.

- La thromboélastographie

Montre un allongement de $r + k$ dans les anomalies plasmatiques et dans les anomalies plaquettaires de libération du facteur 3 ; elle a l'avantage de donner une valeur fonctionnelle de la valeur thrombodynamique des plaquettes.

- Le temps de céphaline n'est allongé que dans les troubles plasmatiques.

- L'aspect de la rétraction du caillot sur sang total peut amener à suspecter rapidement une thrombopénie extrême ou une thrombopathie.

- L'épreuve de la consommation de prothrombine teste l'éventuelle perturbation d'un facteur de la thromboplastinoformation d'origine plasmatique ou plaquettaire.

Elle est en général anormale au dessous d'un chiffre de 100.000 plaquettes ; l'absence d'une thrombopénie, lors d'une anomalie de la consommation de prothrombine, orientera vers un trouble plasmatique ou une thrombopathie.

.../...

- Le temps de Quick et le dosage du fibrinogène sont des recherches utiles pour éliminer une anomalie de ces facteurs, notamment dans le doute d'un syndrome de coagulation intravasculaire ou d'une cirrhose.

- Les classiques numérations et formules sanguines seront bien sur pratiquées parallèlement à la numération des plaquettes.

- Le nédullogramme montre une mégacaryocytose normale le plus souvent.

- L'étude immuno-hématologique prend actuellement une place importante, parmi les examens para-cliniques, que l'on pratique dans le P.T.I. pour la recherche d'un auto-anticorps.

- le test direct d'antiglobuline ou indirect de consommation d'antiglobuline, décelant les gammaglobulines anticorps fixées sur les plaquettes.

- Le test de Coombs plaquettaire direct et indirect, révélant les thrombo-agglutinines complètes et incomplètes pour la recherche des iso-anticorps.

- Réaction de thrombo-agglutination directe des plaquettes par le sérum.

- La consommation de l'antiglobuline.

- La fixation du complément sur antigène plaquettaire.

= pour la recherche d'un anticorps toxique immuno-allergique.

.../...

- Une réaction d'agglutination des plaquettes du malade, ou de plaquettes étrangères, par le sérum du malade, en présence du produit toxique incriminé.
- Une lyse plaquettaire dans les mêmes conditions en présence du complément.
- Une réaction de déviation du complément en présence de la substance.

= La recherche de cellules de HARGRAVES ou d'un facteur anti-noyau doit être pratiquée chez tout malade atteint de purpura thrombopénique en apparence primitive, la thrombopénie pouvant être le premier signe, précédant parfois de plusieurs années les manifestations caractéristiques d'un lupus érythémateux disséminé.

LUPUS ERYTHEMATEUX

La dénomination de lupus est due à CAZENAVE en 1851. C'est le mérite de KAPOSÍ d'avoir décrit dès 1872, sous le nom de lupus érythémateux aigu, les manifestations viscérales de la maladie et c'est ainsi qu'il avait noté des manifestations pulmonaires, rénales et même endocarditique à l'autopsie de ses malades. La notion de lupus érythémateux localisé et de lupus érythémateux aigu est donc fort ancienne.

LUPUS ERYTHEMATEUX CHRONIQUE OU DISCOÏDE

Les descriptions classiques restent toujours valables. Ce qui est frappant dans l'affection, c'est sa localisation élective quasi exclusive au niveau des parties découvertes, et plus volontiers du visage.

L'évolution de ces lésions est souvent très nettement influencée par les expositions solaires, d'où en particulier la fréquence des poussées printano-estivales. Les formes localisées présentent deux grandes modalités évolutives : l'érythème centrifuge symétrique, forme plus superficielle et plus mouvante ;

la forme fixe, proprement dite, la plus fréquemment rencontrée ; et de nombreuses formes cliniques.

L'érythème centrifuge symétrique est caractéristique, s'étendant symétriquement sur les pommettes, les paupières inférieures, la face dorsale du nez et, par confluence, dessinant le classique "vespertiligo" ; le reste du visage, les oreilles, la face dorsale des mains et des doigts sont également susceptibles d'être atteints. On voit en ces régions apparaître et se développer des taches rouges congestives, parfois un peu violacées, très légèrement infiltrées et un peu saillantes,

recouvertes en leur centre de squames un peu grasses, présentant à leur partie profonde, des petits prolongements en dents de peigne absolument caractéristiques. Ces lésions ont tendance à s'étaler par leurs bords, tandis que leur centre se déprime.

L'affection évolue ici par poussées souvent printanières, suivies de rémissions qui laissent une cicatrice superficielle blanchâtre, parfois très discrète ou inapparente, mais les récurrences sont constantes.

A côté de cet aspect typique on décrit quelques variantes cliniques :

- la forme érythémateuse pure,
- la forme couperosique,
- la forme séborrhéique,
- la forme érythémateuse ponctuée.

Le lupus érythémateux fixe représente l'aspect le plus habituel du L.E. localisé. Il se trouve électivement au niveau de la face, où il crée des lésions lentement évolutives et aboutissant à des atrophies cicatricielles importantes. Il se rencontre en diverses régions du visage : joues, nez, front, tempes, oreilles. Il se présente sous la forme d'une plaque rouge vif, dont le centre est, en général, un peu déprimé, plus ou moins atrophique. La périphérie est recouverte de squames stratifiées dures, formant une sorte de carapace extrêmement adhérente.

Les formes cliniques, très nombreuses, comprennent principalement les formes cyanotiques, infiltrantes, les formes selon le siège, le L.E. pouvant intéresser les mains et les doigts, le cuir chevelu et les muqueuses.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU OU LUPO-ERYTHEMATO-VISCERITE

Les signes cutanés doivent être étudiés en premier lieu en sachant qu'ils sont en réalité inconstants ; dans la statistique de DUBOIS ils manquent dans 28 % de ses 520 cas.

Les lésions érythémateuses sont les plus typiques et consistent en une éruption érythémateuse diffuse, faite d'éléments un peu éruptifs souvent assez mal délimités, plus ou moins rouge ou rosée, très discrètement et finement squameuse quelque fois télangiectasique, distribuée en petites taches ou en plus grands placards, siégeant électivement au niveau du visage : pommettes, arête dorsale du nez, front, réalisant un vesper-tiligo typique ou évoquant une radiolucite. Elle est accompagnée d'une légère bouffissure du visage, en particulier au niveau des paupières. L'éruption s'étend en dehors du visage, vers le cou et la région du décolleté, les membres supérieurs, l'olécrane, le dos des mains et la sertissure des ongles, soulignée d'un liseré rouge.

Parmi les lésions vasculaires, le purpura est assez fréquemment associé à ces érythèmes réalisant un semis de points nécrotiques. Un syndrome de Raynaud n'est pas rare au début de la maladie. Enfin en association assez fréquente avec ces lésions d'artérite, on peut rencontrer des ulcères de jambe apparaissant précocément au cours de l'affection.

Les signes rénaux ont une importance capitale au cours de la L.E.V. car ils sont en premier rang des atteintes viscérales et ils jouent un rôle majeur quant à son pronostic. Ces lésions rénales réalisent un tableau de glomérulonéphrite subaigüe ou chronique, avec ou sans syndrome néphrotique et en général, sans retentissement vasculaire. Leur premier signe est habituellement une albuminurie constante et permanente. L'évolution est habituellement sévère, s'aggravant progressivement ou par poussées.

Les signes articulaires sont très fréquents et posent un véritable nosologique. Ils sont dans quelques cas la traduction unique de la maladie, précédant de plusieurs années parfois les autres symptômes de la L.E.V. Le tableau en est riche et varié : arthralgies accompagnées de myalgies, gonflements périarticulaires plus ou moins mouvants et récidivants, hydarthrose à répétition, parfois bilatérale, polyarthrites fluxionnaires migratrices évoluant par poussées, ne laissant pas de sequelles et, parfois un véritable tableau de polyarthrite chronique évolutive que seul bilan biologique peut amener à intégrer à la L.E.V.

Les signes musculaires se traduisent cliniquement par un empatement musculaire diffus et symétrique, un déficit moteur, évoluant vers l'atrophie musculaire. Cette atteinte prédomine à la ceinture et aux membres.

Les signes osseux. Dubois a insisté sur la nécrose osseuse aseptique, et c'est lui une complication tardive de la maladie, mais de pronostic grave.

La péricardite est susceptible de se traduire par des symptômes fonctionnels : angoisse, douleurs, dyspnée et cliniquement par un frottement péricardique.

L'évolution est capricieuse, avec des rechutes entrecoupées de périodes de résolution apparente sans parallélisme constant avec l'évolution générale de la L.E.V.

Le myocardite se manifeste par de la tachycardie, de l'arythmie, par l'existence d'un bruit de galop, par l'augmentation du volume du coeur à l'examen radiologique et par les altérations de l'électromyogramme.

.../...

L'endocardite frappe habituellement l'orifice mitral à l'occasion d'une poussée évolutive de la maladie. Elle s'exprime par un souffle de pointe, faible et lointain, sujet à de fréquentes modifications qui font discuter son organicité.

Les signes neurologiques sont également fréquents au cours de la L.E.V. Le trouble qui domine le tableau est l'apparition de crises convulsives de type épileptique, généralisées, se répétant souvent à un rythme rapproché. On peut également rencontrer des troubles de sommeil, des algies et des sensations d'engourdissement, mais aussi divers syndromes neurologiques ; troubles moteurs par gémiplégie, paralysies transitoires des nerfs craniens, diplopie, aphasie, vertiges et signes labyrinthiques, ainsi que des phénomènes choréiques.

Les signes psychiques surviennent le plus souvent au cours d'une poussée évolutive et leur apparition paraît souvent liée au terrain psychique antérieur du malade.

Les signes oculaires sont avant tout des atteintes neuro-rétiniennes que l'examen systématique du fond d'oeil peut déceler en dehors de tout signe clinique.

Les signes pleuro-pulmonaires : les lésions pleurales sont faites d'épanchements uni ou bilatéraux, habituellement discrets ou latents, ne donnant une symptomatologie clinique que lorsqu'ils prennent un volume important. Les lésions pulmonaires sont également souvent cliniquement muettes, mais l'attention peut être attirée soit par la toux, ramenant une expectoration muqueuse, exceptionnellement hémoptoïque, soit plus rarement par une douleur thoracique ou une dyspnée.

Les signes digestifs restent habituellement au second plan au cours de la L.E.V. L'aspect le plus habituel est l'existence d'un

syndrome douloureux abdominal, s'accompagnant assez fréquemment d'hémorragies intestinales et quelques fois de porphyrie. Ici se pose le problème des rapports entre la maladie lupique et un syndrome particulier dit d'hépatite lupoïde. Il s'agit d'une affection qui se caractérise par un ictère progressif, fébrile, accompagné d'hépatomégalie avec perturbation des épreuves hépatiques et évoluant vers une cirrhose ascitique de pronostic grave dans un délai habituellement rapide.

On voit donc le polymorphisme des manifestations viscérales qui peuvent survenir plus ou moins isolément ou groupées de façon variable.

LUPUS DISSEMINES ET SUBAIGUS

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ. Les lésions cutanées s'étendent d'une façon importante, quasi éruptive, gagnant le décolleté, puis le tronc ainsi que la racine des membres, méritant bien ainsi le nom de forme disséminée. Les malades sont porteurs de nombreux signes cutanés, en taches ou en plaques rouges, congestives souvent peu squameuses. Au point de vue général, il s'agit parfois de sujets se plaignant d'un certain degré de fatigue, et de quelques douleurs articulaires.

LUPUS ERYTHEMATEUX SUBAIGUE. Le diagnostic entre la forme disséminée et ces formes est très difficile, car le tableau clinique est très voisin et il s'agit alors déjà d'une forme clinique de lupo-viscéríte. Le tableau clinique de ces formes se caractérise par un début brusque et rapide, souvent succédant à une exposition solaire, réalisant le lupus érythémateux à type de lucite. Les lésions se développent sur le visage, le décolleté, les mains et les avant-bras. Elles se présentent sous l'aspect de plaques disséminées, fréquemment confluentes, rouges, un peu oedémateuses, recouvertes d'une discrète hyperkératose ponctuée. Ces lésions s'accompagnent d'un certain cortège de signes généraux, viscéraux et biologiques : fièvre parfois élevée au début de l'évolution, mais s'atténuant progressivement ; troubles articulaires. La guérison est possible comme l'est aussi le passage à la forme aiguë.

EXAMEN BIOLOGIQUE AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX

Les modifications hématologiques

Les leucocytes : tous les auteurs s'accordent à reconnaître à la leucopénie une place de première importance dans la maladie lupique, mais le pourcentage de cette leucopénie varie avec les différentes statistiques publiées. La valeur de cette atteinte de la série blanche au cours du L.E. est d'autant plus importante que la maladie évolue le plus souvent de façon fébrile, et le contraste entre la fièvre parfois élevée et cette leucopénie relative ou absolue mérite d'être souligné, surtout en l'absence de manifestations cutanées ou viscérales. Mais cette leucopénie est loin d'être constante et pour Harvey il existe 20 % de leucopénie inférieure à 3000 et 3 % inférieure à 2000 au cours du lupus érythémateux.

Les hématies : l'anémie est modérée, autour de 3.500.000 G.R., normochrome et normocytaire. Avec J. Debray on peut dire que "cette anémie, dont le degré est souvent parallèle à la gravité du L.E.D. ou à ses poussées évolutives, pose au point de vue physio-pathologique des problèmes voisins des anémies non hémorragiques et non hémolytiques observées au cours de toutes les maladies de longue durée ; carence d'apport et d'assimilation, perturbations protidiques, troubles de la synthèse de l'hémoglobine, s'y mêlent en des proportions qu'il est évidemment de peu d'intérêt pratique de préciser dans chaque cas". Une place particulière mérite d'être faite à l'anémie hémolytique acquise qui survenant au cours de la maladie lupique risque de la compliquer mais qui peut être aussi révélatrice d'un lupus méconnu et c'est dire tout son intérêt.

.../...

Les plaquettes : le déficit plaquettaire peut être un désordre hématologique pur et modéré sans traduction clinique ou bien il peut être plus important et entraîner un purpura thrombopénique. Ce purpura thrombopénique du L.E.D. n'a pas de caractères sanguins ou médullaires propres, si ce n'est la grande fréquence avec laquelle on y trouve des anticorps antiplaquettaires. Mais comme nous le verrons ce purpura thrombopénique peut être le premier signe d'un L.E. méconnu et révéler la maladie lupique.

La vitesse de sédimentation : son élévation est un des signes primordiaux de la maladie lupique. Elle a d'autant plus de valeur qu'elle persiste alors même que la température est aux alentours de la normale, en période de rémission notamment ; elle peut être l'unique signe de la maladie.

Les gamma-globulines sont élevées en pourcentage dans le L.E. ; élévation supérieure à 30 % du chiffre normal dans 58 % des observations d'Harvey. D'autres perturbations globuliniques apparaissent au cours du L.E. ; aussi n'est-il pas surprenant d'y trouver de nombreuses réactions de floculations positives qu'il faudra savoir interpréter avec prudence.

Les faux B.W. positifs sont un des aspects sérologiques les plus connus du L.E. Cette sérologie anormale peut précéder de très longue date l'apparition de la maladie lupique clinique ; sept ans ont pu séparer ce signe biologique du premier signe clinique. Enfin, de faux B.W. positifs ont été trouvés chez les descendants ou parmi les membres de la fratrie de certains lupiques.

.../...

Les anticoagulants circulants : L'étude de Favre-Gilly, sur les observations comportant la présence de substances anticoagulantes dans le sérum, mentionne 17 lupiques sur 66 cas. Ces facteurs sont variés : facteur anti-A, antithromboplastine. Cette fréquence est pour le moins particulière ; elle explique les syndromes hémorragiques de certains L.E. et rapproche encore cette affection du groupe des maladies dites d'auto-immunisation, ou pour être plus prudent des maladies avec auto-immunisation.

Trouble métabolique urinaire. Il est indispensable de signaler la découverte par Nishimura des métabolites urinaires de la phénylalanine et de la thyrosine sous forme de l'acide 2 - 5 déhydroxyphényl pyruvique.

Autres signes biologiques

Cellule de Hargraves ou cellule du lupus érythémateux : c'est un polynucléaire neutrophile quelques fois éosinophile, exceptionnellement un monocyte, trouvé dans la moëlle osseuse et le sang circulant, qui est occupé, dans sa quasi totalité, par une inclusion. Celle ci est volumineuse, arrondie, homogène, représente un noyau cellulaire en voie de lyse. A côté de cette "L.E. cell" et ayant la même valeur significative, on peut voir des corpuscules L.E. isolés, c'est-à-dire des corps libres ayant la même morphologie que les corps d'inclusion, soit des rosettes, qui sont des groupements de polynucléaires autour d'un de ces corpuscules. L'existence de la cellule de Hargraves peut être révélée par la mise en évidence du "L.E. factor de Hazerick" ; la mise en contact du sérum du malade et de globules blancs sains, provoque l'apparition de ce dernier.

La recherche des anticorps sériques est un temps fondamental dans l'établissement du diagnostic de la maladie lupique.

Les anticorps antinucléaires sont décelés par immunofluorescence indirecte ; le titre de la réaction est apprécié selon la dilution, qui donne une réponse positive. Un taux supérieur au 1/1000° et un type homogène sont très évocateurs de la maladie lupique, mais une faible positivité peut se voir dans d'autres maladies. D'autre part, la réaction peut se négativer au cours du traitement par les corticoïdes.

La présence d'anticorps anti-D.N.A. plus spécifique de la lupoviscérite permet presque d'en affirmer à elle seule le diagnostic, mais ils sont inconstamment retrouvés chez les malades traités.

La présence d'anticorps D.N.P. est assez spécifique et en général parallèle à celle des L.E. cell.

En plus d'autres anticorps ont été décrits au cours de la maladie lupique : anticorps antihistone, anticorps antiribosomes qui seraient assez propres à l'affection. Avec une certaine fréquence existe un anticorps anticoagulant circulant.

O B S E R V A T I O N

Un purpura thrombopénique, en apparence idiopathique peut-il être un des signes d'un lupus érythémateux qui se manifesterait plusieurs années après l'apparition du purpura.

Notre malade Madame H.... (37 ans) est hospitalisé pour la première fois dans le service du Docteur LONGJUMEAU à l'Hôpital Saint-Joseph le 21.1.1955 ; elle sera suivie tout au long de sa maladie par le Docteur MURAT du même Hôpital.

Son hospitalisation est motivée par des épistaxis presque quotidiens depuis huit mois, mais particulièrement abondants depuis trois jours avec gingivorragies lorsqu'elle se brosse les dents.

Dans les antécédents familiaux, on note qu'elle appartient à une famille d'hémophiles connue en Allemagne près de Baden-Baden.

Son père est hémophile et, son oncle et son neveu en sont morts vraisemblablement.

Mais, précisons dès à présent, que si elle est théoriquement vectrice d'hémophilie, on ne retrouvera en date du 30.4.68 (Docteur VERGOZ C.D.T.S.) aucun stigmate évocateur :

- thromboélastogramme normal r 12" (normale 10 à 12")
- consommation de prothrombine : 80 % (normale supérieure à 70 %)
- temps de Howell normal
- facteur VIII 200 %
- facteur IX 124 %

.../...

Mais on sait qu'une fois sur deux on ne retrouve aucune anomalie biologique chez les vectrices d'hémophilie.

Dans ses antécédents personnels on note une hémarthrose du genou post-traumatique (chute de vélo) ayant entraîné quinze jours de lit.

A 35 ans extraction dentaire très hémorragique et à 36 ans appendicectomie (Dr KARCHER) ; l'intervention a aussi été très hémorragique. A cette époque on note également des ecchymoses au moindre coup. Ses règles sont très abondantes pendant quatre à cinq jours et son cycle est de 22 jours.

A l'entrée on est en présence d'un tableau d'anémie aiguë cutanéomuqueuse avec quelques ecchymoses sur les membres et surtout des taches purpuriques sur le tronc et les membres.

A l'examen, en dehors de la pâleur, des épistaxis alarmantes et des métrorragies :

- signe du lacet positif.
- ni hépato, ni splénomégalie.

L'examen O.R.L. révèle un saignement en nappe des fosses nasales sur lesquels les tamponnements ont peu d'action.

L'étude de la crase sanguine montre d'emblée (Dr ALAGILLE C.N.T.S.)

- hypoplaquettose à 15.000 (G.R.2, 5 M G.B. 2800 formule normale ; à noter que ce sera la seule leucopénie constatée)
- T.S. 32'
- Test de tolérance à l'héparine
 - malade 30' témoin 12'
- Consommation de prothrombine 58 %

.../...

Par ailleurs (Service du Professeur DAUSSET C.N.T.S.), on trouve aucun allo-anticorps, antileucocytaire ni antiplaquettaire en date du 1.2.1955.

Plusieurs ponctions sternales ont été pratiquées et celle du 28.2.1955 montre une réparation des différentes lignées y compris la lignée mégacaryocytaire et la splénectomie, dans ces conditions, devenait raisonnable et même indiquée. (Dr ALAGILLE).

Durant cette première hospitalisation les plaquettes vont osciller entre 15 et 80.000 par millimètre cube.

Devant ce tableau d'hémorragies sub-intrantes la malade va recevoir 13,800 litres de sang en 19 jours. Elle sort sur sa propre demande le 9.4.1955 refusant la splénectomie, les hémorragies étant pratiquement arrêtées depuis le 20 Mars.

Elle revient le 19.4.1955, en urgence, pour un moelena ; les plaquettes sont à 60 000, le T.S. à 32' et à 39'.

La malade consent à la splénectomie mais le tableau est tel que quatre chirurgiens consultés refusent de pratiquer l'intervention.

Celle-ci est réalisée sans difficulté notable le 27.4.1955 par le Dr CHEVALLIER et précédée d'une transfusion de plaquettes due à l'obligeance du C.T.S. de l'armée (Commandant MAUPIN)

L'intervention est sans histoire ne nécessitant qu'un flacon de sang frais ; en post-opératoire la remontée des plaquettes est spectaculaire au cours même de la première journée. Le T.S. suit la même normalisation. L'étude anatomo-pathologique de la rate ne relève qu'une métaplasie myéloïde, avec présence de nombreux éléments éosinophiles. (Dr BAVIERA).

Ce deuxième séjour aura nécessité deux flacons de sang au total. Elle sort le 10.6.1955 pour partir en convalescence.

A noter, que depuis cette période, on ne notera aucun trouble hémorragique et que la surveillance biologique montre des chiffres normaux. (cf courbes).

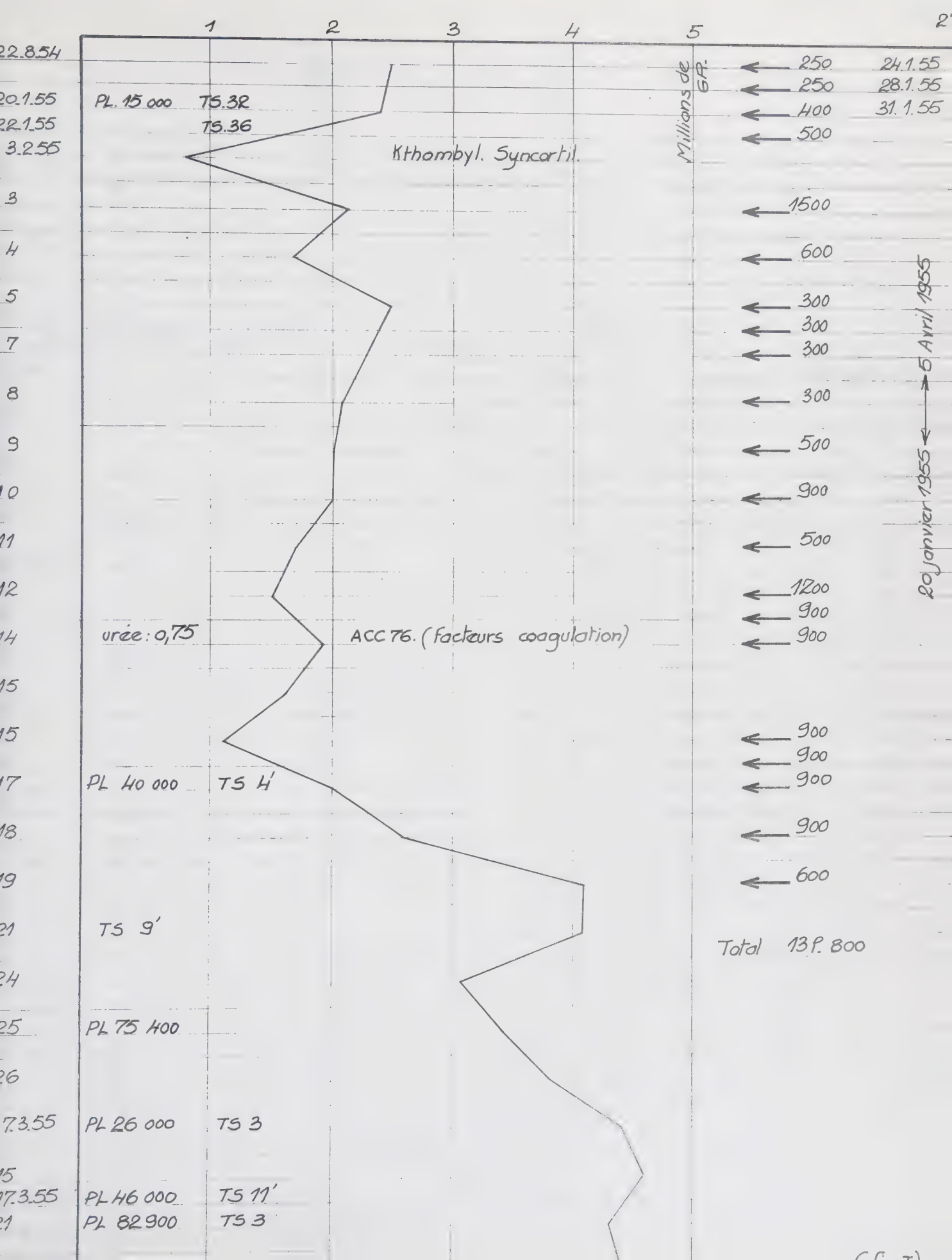
Elle revient dans le service (troisième séjour) le 17.6.1955 pour un ictère cutanéomuqueux, avec décoloration des selles et urines foncées ; les manifestations pré-ictériques, nausées et épigastralgies ayant débutées un mois auparavant.

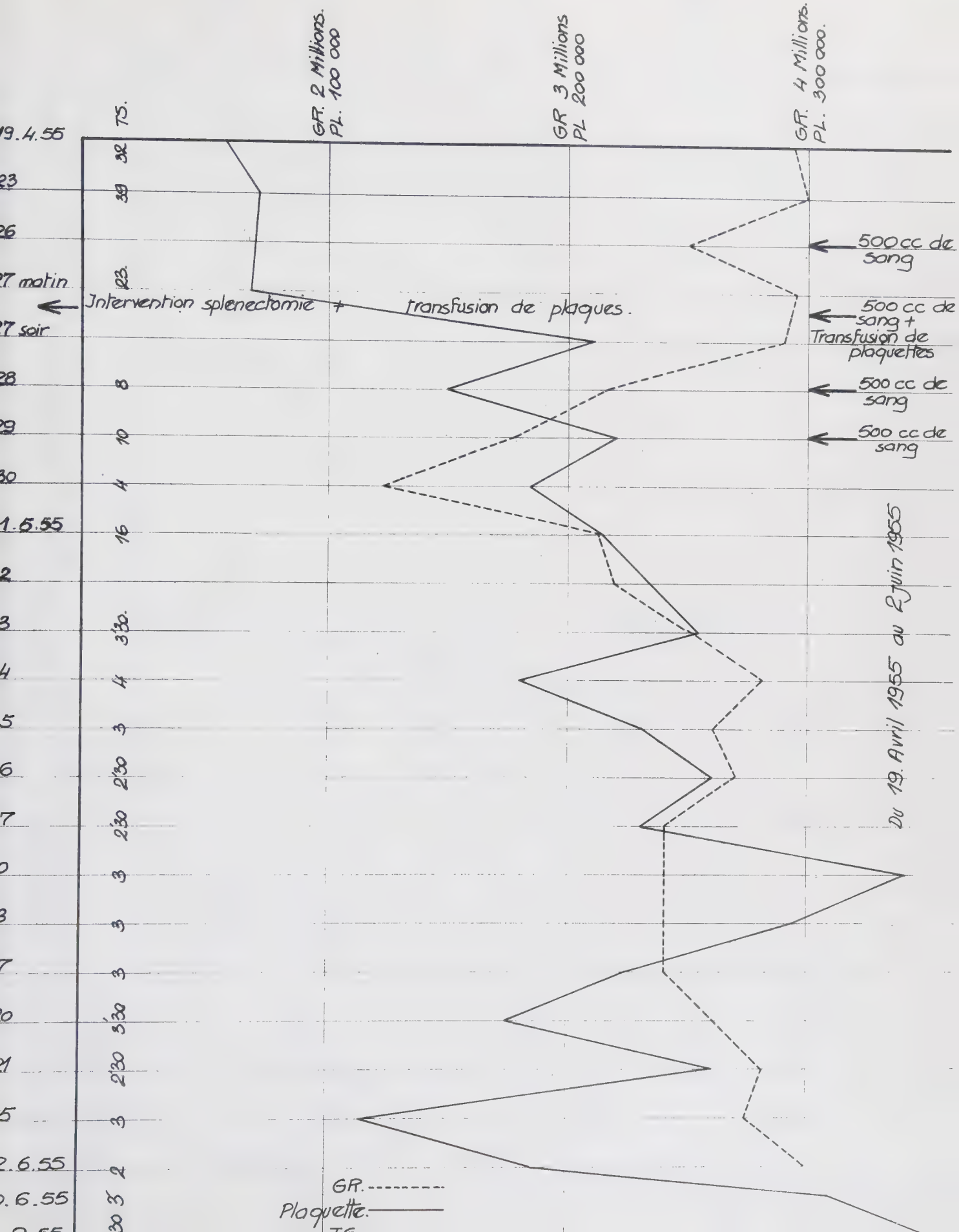
L'ictère sera net du 14 au 22 Juin et sera très évocateur d'une hépatite post-transfusionnelle.

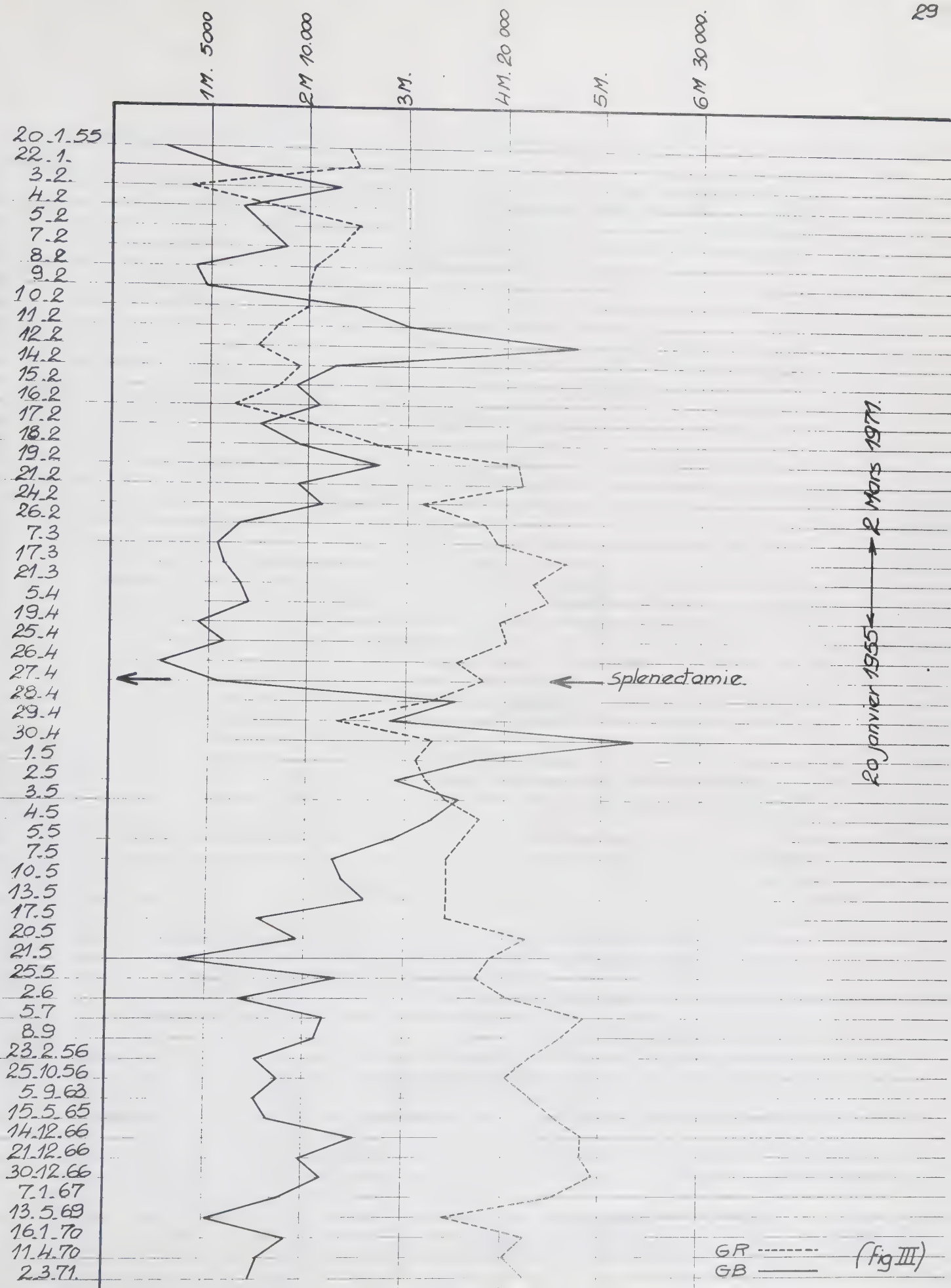
Les tests hépatiques avec un Thymol à 155 et 180 U.V., un Hanger à ++, cholestérol à 1,20 g, et un Gros à 2,5 confirment l'hépatite. Mais surtout les électrophorèses montrent une hypergammaglobulinémie exceptionnellement élevée (entre 57 et 46,5 %) ; cette hypergammaglobulinémie est fréquente dans l'hépatite lupique mais en raison de l'évolution de cette hépatite, chez notre malade, il est plus vraisemblable de lui attribuer une étiologie virale que lupique.

En 1957, elle revient consulter pour une extraction dentaire qui se passera sans histoire, les examens biologiques étant normaux.

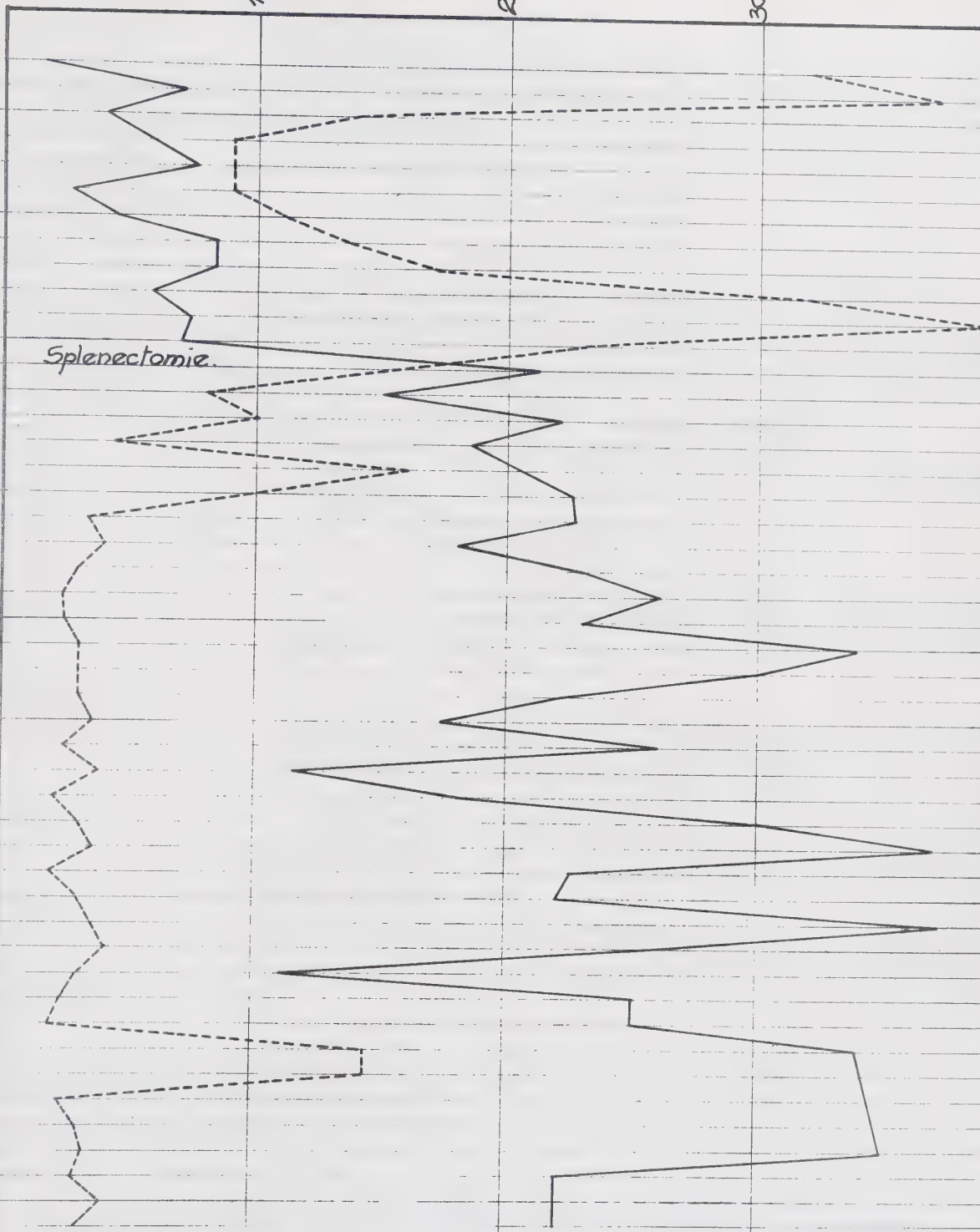
En 1963, découverte d'un goître (Drs CAMUS et DURAND) fait de deux nodules dans le lobe droit et d'un nodule dans l'isthme ; la scintigraphie montre un corps thyroïde augmenté de volume de façon non homogène. Les recherches d'anticorps anti-thyroïdiens ne seront malheureusement pas faites avant le 22-5-1969 (Dr HOMBERG C.D.T.S.) et la malade est à cette époque sous traitement corticoïde.







20.1.55
 22
 17.2.55
 21
 26
 7.3.55
 17
 21
 5.4.55
 19
 25
 27 au matin
 27 au soir
 28
 29
 30
 1.5.55
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 10
 13
 17
 20
 21
 25
 2.6.55
 20
 8.9.55
 23.2.56
 25.10.56
 5.9.63
 2.3.64
 5.5.65
 9.7.65
 0.9.65
 4.12.66
 5.12.66
 6.12.66
 3.2.67
 4.3.68
 3.5.69
 1.4.70
 2.3.71.



Du 20 janvier 1955 au 2 Mars 1971

Plaquettes. ———
 Temps de saignement. - - - -

(fig IV)

T.A. test (latex recouvert de thyroglobuline) : positif au sérum pur, négatif au 1/20 : ceci est à la limite de la normale et ne permet ni d'affirmer ni d'infirmer le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto. Elle sera traitée par l'extrait thyroïdien au long cours (5cg/jour en moyenne).

C'est en Mars 1964 qu'elle consulte à l'Hôpital ROTHSCHILD (Dr SIDI) pour une éruption du visage en ailes de papillon typique d'un masque lupique (cf photographie). Le diagnostic porté est celui de lupus érythémateux sub-aigu à forme congestive.

- la recherche de cellules de HARGRAVES est négative deux fois,
- V.S. à 18, 34 puis 55 à la première heure,
- l'examen immuno-hématologique (23.4.1969 Pr DAUSSET - Hôpital St LOUIS.
- présence d'un anticorps anti-E (allo-anticorps, malade très vraisemblablement, A C $\bar{c}$ D e e).
- Coombs direct négatif
- pas d'auto-anticorps sur les hématies du malade traitées par les enzymes.
- pas d'allo-anticorps antileucocytaire, antiplaquettaire
- pas d'auto-anticorps antileucocytaire, antiplaquettaire

Elle sera traitée par des injections locales de cortisone et, à partir de fin Juillet 1964, on sera amené à lui donner de la TRIAMCINOLONE étant donné les poussées évolutives de la maladie.

Depuis cette époque, elle ne cessera pratiquement pas les corticoïdes à des doses variant de 4 à 12 mg de Triamcinolone ; il semble qu'elle ne puisse descendre en dessous de 8 mg de triamcinolone sans faire de rechute.

PHOTOGRAPHIES

En Janvier 1965, le service du Docteur SIDI la traite pour un abcès tubéreux de l'aisselle par du Rimifon 300 (?) ; il n'y a pas de cellules de Hargraves.

Fin 1966, elle est hospitalisée, une quatrième fois, à l'Hôpital Saint-Joseph dans le service du Docteur JACQUOT pour des troubles pulmonaires : dyspnée très importante, toux, expectorations et fébricule ne dépassant pas 38°. Les radiographies pulmonaires montrent une légère majoration de la trame vasculaire.

La cutiréaction est négative, mais l'intra-dermoréaction à 10 unités est à +++.

La présence de candidose dans le prélèvement de gorge, dans les crachats et les coprocultures entraînent un traitement à la mycostatine ; ce traitement coïncide avec une normalisation de la température et des signes physiques.

En Février 1970, la malade présente une périarthrite scapulo-humérale qui sera traitée par des infiltrations de corticoides ; ce sera la seule manifestation articulaire au décours de la maladie.

Elle est vue, en Avril 70, par le Dr BLAMOUTIER pour une symptomatologie pulmonaire qui en fait se répète chaque année en hiver depuis la splénectomie : elle se plaint de toux, dyspnée importante et accès fébriles à 40°. A cette occasion on refait un bilan immunologique (malade toujours sous triamcinolone) :

- recherche d'anticorps anti-tissus
 - pas d'anti D.N.P. (L.E. test négatif)
 - pas d'anti-noyaux en immunofluorescence sur le foie
 - pas d'anti-mitochondrie en immunofluorescence sur le rein
 - anti-estomac : douteux
 - pas d'anti-muscle lisse
 - anti-thyroïde, comme nous le disions plus haut, positif

.../...

avec le sérum pur et négatif à une dilution au 1/20°.

En conclusion, Dr HOMBERG C.D.T.S. : absence d'anticorps anti-noyau décelable.

- immuno-electrophorèse normale
- examen immuno-hématologique (Saint-Joseph et C.D.T.S.)
 - Coombs direct négatif
 - pas d'auto-anticorps
 - persistance de l'anti-E

On est donc très gêné pour porter un diagnostic sur ces manifestations pulmonaires. Bien qu'il n'y ait aucune anomalie décelable immunologiquement, il semble que l'on puisse envisager l'hypothèse de manifestations pulmonaires lupiques.

Un examen récent, Mai 71, montre une malade en bon état général, sans manifestations cutanées, sans ganglions anormaux, gardant son hypertrophie trinodulaire du corps thyroïde et manifestant un léger tremblement des membres supérieurs probablement dû à un léger surdosage d'extrait thyroïdien.

Elle se plaint toujours d'une toux sèche et rebelle mais il n'y a pas d'anomalie pulmonaire notable sur la radiographie et les bords cardiaques battent bien en scopie.

La malade est toujours sous corticoïdes et les derniers examens immuno-hématologiques pratiqués en Juin 71 ne révèlent toujours pas la présence d'anticorps anti-noyaux ni de cellules de Hargraves.

EN RESUME : Il s'agit d'une femme qui en 1955 à 37 ans ; à cette époque elle est hospitalisée pour un purpura étiqueté purpura thrombopénique idiopathique. Quatre mois après la première hospita-

.../...

lisation on pratique une splénectomie qui est suivie d'une remontée spectaculaire du chiffre des plaquettes. Deux mois après cette intervention la malade présente un ictère dont l'évolution a été bénigne.

A 45 ans, on découvre un goître thyroïdien. La recherche d'anticorps anti-thyroïdien est pratiquée bien plus tard alors que la malade est sous corticoïdes ; le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto est évoqué mais volontairement nous ne traiterons pas cette association de thyroïdite d'Hashimoto et de lupus érythémateux.

A 46 ans, neuf ans après l'apparition du purpura, notre malade présente un lupus érythémateux clinique évident. Les examens biologiques spécifiques n'ont été pratiqués malheureusement que bien plus tardivement, la malade étant sous corticoïdes, et les résultats en ont été négatifs.

Deux ans après l'apparition du lupus érythémateux Mme H... a présenté des troubles pulmonaires atypiques qui se renouvellent chaque année en hiver.

Il est à noter qu'à 51 ans, 14 ans après la splénectomie, on découvre dans son sérum un anticorps anti-E probablement induit par les transfusions.

Un an plus tard, elle sera suivie et traitée pour une périarthrite scapulo-humérale.

A l'heure actuelle la malade se porte bien, elle suit toujours son traitement corticoïde, les signes cliniques du lupus érythémateux ne se manifestent plus.

PURPURA ET LUPUS

Le purpura est, en réalité, assez fréquent au cours de la maladie lupique. Sans insister sur le fait que Kaposi, dès 1872, puis Osler en 1895 soulignaient le purpura comme un des symptômes importants de l'affection, les statistiques d'ensemble récentes affirment cette réalité. Nous allons considérer uniquement le purpura thrombopénique.

Dubois, dans sa série de 520 cas de L.E.D. retrouve une thrombopénie indiscutable dans 6,9 % des cas.

Baehr et Klemperer dans 15 % des cas.

Hazerick dans 8 % des cas chez 275 malades.

Dameshek sur 380 cas de L.E.D. appartenant à plusieurs séries, retient un pourcentage moyen de 7,6 % de purpura thrombopénique avec des variations allant de 1,3 à 17 %.

Harvey note, sur 86 cas de L.E.D., 63 cas sans thrombopénie, 4 cas allant de 150 à 100 000 plaquettes, 7 cas entre 50 000 et 100 000 et 12 cas en dessous de 50 000.

Chez l'enfant, Sabatini retient 25 % de thrombopénie sur 92 cas appartenant à différentes séries.

Royer parmi 80 cas colligés cite 15 % de purpura et 15 % de thrombopénie et, sur 12 cas personnels 8 thrombopénies dont 4 accompagnées de purpura.

Moretti, Rivière, Staeffen, Mulet et Amouretti présentent l'observation d'une femme de 57 ans hospitalisée pour une hémiplégie droite d'installation rapide. Les antécédents sont chargés ; adénopathies cervicales tuberculeuses multiples de l'âge de 1 à 11 ans, à 46 ans syndrome polyarticulaire douloureux du membre supérieur droit étiqueté P.C.E., à 55 ans apparition d'un lupus érythémateux avec des anticorps anti-noyau dans son sérum. A l'examen on notera les cicatrices du lupus, l'existence d'un goître de taille moyenne et un syndrome hémorragique cutané avec signe du lacet très positif et T.S. à 7 minutes. La numération formule sanguine est normale, les plaquettes sont à 110 000, V.S. 16-45, gammaglobulines à 23 g. p. 1000, tests hépatiques perturbés, sérologie de la syphilis une fois positive de façon dissociée, une fois négative, la recherche d'auto-anticorps antithyroïdiens est positive, le facteur Hazerick est retrouvé à deux reprises, les cellules L.E. recherchées à plusieurs reprises ne sont retrouvées qu'une fois en petit nombre, il existe des auto-anticorps antiplaquettes. Chez cette malade coexiste donc trois affections :

- purpura thrombopénique "idiopathique"
- thyroïdite d'Hashimoto
- lupus érythémateux

Mais les observations les plus intéressantes sont celles où un purpura thrombopénique d'apparence idiopathique est la manifestation initiale d'une lupo-viscéríte.

Barriere Nicolas et Durand rapportent le cas d'une jeune fille qui a 17 ans a présenté une hématurie, des plaques hémorragiques au niveau des muqueuses buccales, un purpura pétéchiail des deux membres inférieurs avec un chiffre de plaquettes à 20 000 et un temps de saignement à 14 minutes. Le diagnostic posé est celui de purpura thrombopénique idiopathique et la malade est mise sous corticoïdes qui arrêtent les hémorragies et le purpura mais le chiffre des plaquettes reste inchangé. Deux ans plus tard la malade présente un lupus érythémateux disséminé avec cellules de Hargraves et recherche d'anticorps anti-A.D.N. positive. Malgré la corticothérapie l'évolution

est rapidement fatale dans un tableau d'insuffisance rénale.

J. Rivron, J. Ramade, C. Le Stradic et P. Baillif rapportent l'observation d'une fillette de 8 ans 1/2 présentant une thrombopénie d'allure idiopathique avec syndrome hémorragique très sévère, corticodépendant, qui oblige à pratiquer une splénectomie sept mois après le début de la maladie ; avant l'intervention le diagnostic de lupus aigu avait été discuté et écarté ; l'histologie de la rate était normale. Au sixième jour la remontée plaquettaire était à 440 000 et la malade était en guérison clinique et hématologique. Après trois ans de vie normale, apparition à l'âge de 12 ans d'un lupus aigu disséminé non induit par des médicaments et qui évolue avec des plaquettes en nombre normal.

Siguier et coll. ont rapporté le cas d'une jeune fille de 18 ans ayant présenté un lupus rapidement mortel au décours d'une splénectomie pour purpura thrombopénique d'allure essentielle.

Larson dans une série de 200 cas de L.E.D. décrit 7 cas de purpura thrombopénique "idiopathique", manifestation initiale de la maladie.

Il existe des observations isolées telles que celles de Copeland ou de Lapinsky et Neser.

Ce mode de début a été retrouvé également dans les lupo-viscérites de l'enfant puisque Cook signale 5 cas de début par purpura thrombopénique sur 37 lupo-viscérites du jeune dont un cas un enfant de trois ans.

Dans sa série de 22 cas de P.T.I., manifestation initiale de lupus érythémateux, Harvey note que six de ces cas n'avaient aucune autre manifestation permettant de penser à un lupus érythémateux.

Par la suite neuf cas ont présenté des signes cutanés lupiques ; les autres **signes** ayant ultérieurement fait évoquer le diagnostic de maladie lupique ont été dans un cas une néphrite, dans sept cas une arthrite ou des arthralgies, dans trois cas un syndrome urticarien, dans deux cas une fièvre inexpliquée et enfin dans un cas une pleurésie. Ces 22 cas ont tous été étiquetés purpura thrombopénique idiopathique la première fois qu'ils ont été vus.

Dameshek, sur 27 purpuras thrombopéniques splénectomisés, considérés comme idiopathiques avant 1949 retient 4 L.E.D. Certains et deux probables ; sur 51 P.T. étiquetés "idiopathiques", puis splénectomisés après 1949, il retient 8 L.E.D. sûrs, 2 probables et 6 possibles. En Janvier 1960, il retient au total, sur 78 P.T. splénectomisés, 14 cas qui se sont révélés être en liaison avec un lupus érythémateux disséminé ; ce diagnostic étant affirmé par l'association à la thrombopénie, dans deux cas d'une fibrose périartériolaire de la rate ; dans 5 cas de lésions discoïdes apparues seulement après la splénectomie ; et enfin dans trois cas on voit les cellules L.E. apparaître respectivement cinq ans, six ans et huit ans après la splénectomie.

R.T. Breckenridge, R.D. Moore et O.D. Ratnoff ont repris, dans une étude 69 dossiers de P.T. splénectomisés

- six de ces malades avaient eu un purpura en rapport avec une sensibilisation médicamenteuse,
- huit autres avaient une étiologie probablement infectieuse,
- dans ces deux groupes la réponse à la splénectomie fut immédiate et spectaculaire et, après l'intervention, le chiffre des plaquettes demeura stable,

.../...

- chez les 55 malades restants, aucune étiologie n'était évidente au moment de la splénectomie. En revoyant les données cliniques et les coupes histologiques de la rate 16 de ces malades peuvent être considérés comme présentant un L.E.D., les 39 autres étant étiquetés P.T.I. Sur les 16 cas de L.E.D. 7 de ces malades avaient des signes cliniques avant la splénectomie ; chez les 9 autres malades le diagnostic pré-opératoire ne pouvant être que P.T.I.

Il faut remarquer, cependant, que dans les publications d'ensemble françaises concernant le P.T.I. chez l'adulte, cette maladie n'est pas mentionnée comme une étiologie possible de la maladie lupique.

Ainsi J. Debray, sur 100 cas de P.T.I. suivis depuis plus de 15 ans, n'a jamais noté l'apparition d'un lupus érythémateux dans l'évolution du P.T.I.

J. Bernard et Coll. sur 341 cas de P.T.I. suivis dans leur service de 1952 à 1966 ne mentionnent aucun cas de lupus érythémateux succédant au purpura.

F. Bauters, P. Vannier et M. Goudemand sur 183 observations de P.T.I. ne font pas mention de la maladie lupique.

Toutefois, dans une publication sur les signes évocateurs de la maladie lupique, R. Zittoun signale que le purpura thrombopénique doit faire évoquer la maladie lupique bien que les signes de ce purpura ne soient pas des arguments solides et peuvent être le fait de purpura thrombopénique parfaitement idiopathique.

.../...

De même, si l'on considère les dernières publications françaises sur la maladie lupique, il n'est pas fait mention, chez l'adulte, de purpura thrombopénique d'allure idiopathique pouvant précéder l'apparition du lupus ; et ceci bien que beaucoup d'auteurs recherchent, à l'heure actuelle, les cellules de Hargraves et les anti-corps anti-noyaux devant tout purpura thrombopénique d'allure essentielle.

Mis à part les cas publiés par l'Ecole Française Pédiatrique de Royer cette discordance avec les auteurs américains est étonnante. Il n'y a pas de raison apparente à l'évolution différente du P.T.I. doit-on considérer que les critères cliniques, biologiques et anatomopathologiques soient différents pour isoler la maladie lupique. Les résultats publiés par Dameshek sont très controversés par les auteurs français. La spécificité des lésions anatomopathologiques n'est pas admise par tous.

CARACTERES PARTICULIERS POUVANT, DEVANT UN PURPURA
THROMBOPENIQUE D'ALLURE IDIOPATHIQUE, FAIRE CRAINDRE
LE DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE LUPIQUE.

Ces caractères sont essentiellement d'ordre anatomo-pathologique et ne peuvent donc être suspectés qu'après splénectomie.

En effet, les études systématiques des pièces de splénectomie ont montré, à l'examen histologique, l'existence au cours de la maladie lupique, d'une lésion particulière de la rate, à savoir, une fibrose périartérielle en couches concentriques avec dégénérescence lupaline qui semble ne survenir que rarement sinon jamais en dehors de la maladie lupique. Or ces lésions ont été retrouvés dans les P.T. "idiopathiques" ayant évolué vers une maladie lupique.

C'est le cas de six observations de Rich. Rabinowitz et Dameshek considèrent cette périartérite fibreuse au niveau de la rate comme un critère indiscutable de lupus érythémateux.

Eversole affirme que lorsque cet aspect est nettement marqué, il est pathognomonique de la maladie. Il souligne qu'une fibrose splénique périartérielle n'a jamais été trouvée ailleurs que dans le L.E.D.

Kaiser dans 22 de ses 970 autopsies (2,3 %) trouve une fibrose périartérielle mais dans aucun cas ces lésions ne sont aussi extensives tant dans leur dimension que dans leur topographie que dans la maladie lupique.

.../...

Harvey a rapporté six cas de fibrose périartérielle splénique chez des sujets atteints de P.T. "idiopathiques" ; deux de ces malades ont présenté plus de deux ans après la splénectomie, un L.E.D. ; un autre non suspect de L.E. avait des lésions viscérales lupiques qui ont été découvertes à l'autopsie.

R.T. Breckenridge et coll. définissent trois critères histologiques retrouvés groupés tous trois dans chacune des rates de 14 des 16 malades splénectomisés initialement pour P.T. "idiopathique" et ayant présenté un L.E.D. Ces modifications histologiques consistent :

- en la découverte de grandes cellules mononucléées avec un nucléole volumineux dans les centres germinatifs et dans les zones marginales des follicules,

- en la présence de plasmocytes dans la pulpe blanche non folliculaire, de plus des formes anormales de plasmocytes furent trouvées dans toutes ces rates ainsi que dans les ganglions lymphatiques,

- enfin en la découverte de grandes cellules mononucléaires non phagocytaires avec un nucléole volumineux dans les parois et les sinus de la pulpe rouge.

Pour ces auteurs ces trois critères histologiques ne se retrouvent groupés que dans la maladie lupique.

Il semble donc que l'on doive attacher une grande importance aux modifications histologiques de la rate, précédemment décrites, chez les malades splénectomisés initialement pour P.T.I. Ces modifications, d'après les statistiques d'ensemble, paraissent être un critère de la maladie lupique et devant un purpura thrombopénique d'allure essentielle sont le seul signe qui permet de prévoir l'apparition d'un L.E.

Cependant il existe de nombreux cas de purpura thrombopénique splénectomisés, développant ultérieurement un L.E., et qui à l'histologie ne montre aucune de ces lésions.

Outre ces modifications histologiques il ne semble pas y avoir de critère clinique ou biologique permettant, devant un P.T. d'allure essentielle, d'affirmer une évolution ultérieure en maladie lupique.

Tout au plus en s'appuyant sur l'aptitude du terrain lupique à produire des anticorps ou des globulines pouvant être considérées comme des anticorps ou des auto-anticorps, on a pu soulever l'hypothèse qu'une grande richesse de tels anticorps au cours d'un purpura thrombopénique pourrait donc faire suspecter l'évolution de la maladie vers une maladie lupique. (Dausset Seligman).

Mais comme pour les anticorps ou auto-anticorps la recherche de cellules L.E. reste négative au moment du purpura et ne devient positive que plus tardivement au moment du déclenchement de la poussée de lupus.

Il n'y a donc que des critères de probabilité qui, devant un P.T. d'allure idiopathique, peuvent faire suspecter l'apparition d'un lupus érythémateux.

Il faut encore préciser que ces critères ne sont pas admis par tous les auteurs.

EVOLUTION DU LUPUS APRES SPLENECTOMIE POUR P.T. "I"

R.T. Breckenridge et coll. notent une évolution plus bénigne du L.E.D. chez les malades initialement splénectomisés pour P.T. "I". Best et Darling avaient déjà noté le bon pronostic de ces malades après la splénectomie.

En 1960, Doan et coll. font état de nombreuses splénectomies au cours de 300 P.T. et notent aucune aggravation ou déclenchement de L.E.D.

Baehr cite 3 malades splénectomisés avec le diagnostic de P.T.I., puis reconnus atteints d'un L.E.D. ; l'un meurt quatre ans plus tard, les deux autres sont encore vivants quatre et huit ans après la splénectomie.

Eversole, retient cinq améliorations cliniques et hématologiques après splénectomie chez six lupiques opérés avec le diagnostic de P.T.I.

Davidson et Mac Pherson font état de 42 P.T.I. splénectomisés et suivis pendant une durée de 1 à 29 ans ; 9 L.E.D. sont affirmés parmi eux ultérieurement, mais des malades sont retrouvés en assez bon état jusqu'à 12 ans après la splénectomie.

Cependant, il arrive aussi que la splénectomie soit suivie d'une exacerbation de la maladie lupique. Dameshek et Reeves rapportent trois cas où cela est arrivé : un des cas présentait un P.T.I. et les autres une anémie hémolytique.

Hargraves a mentionné trois cas qui ont été splénectomisés pour hypertrophie de la rate ; deux de ces malades avaient une thrombopénie et le troisième une neutropénie ; tous trois présentèrent un L.E.D. après leur intervention : une de ces malades était une fillette de 10 ans qui est morte de lésions lupiques authentiques 10 mois après la splénectomie ; la recherche de cellules L.E. qui était négative avant l'intervention était devenue positive après la splénectomie. Les deux autres malades ont présenté une évolution analogue mais ne sont pas décédés. Maurice et Costello ont décrit un cas analogue.

Ces différents résultats ne permettent pas de conclure dans un sens ou dans l'autre sur la responsabilité de la splénectomie et cela d'autant plus en tenant compte des innombrables facteurs que l'on rencontre dans la maladie lupique.

Du point de vue physiologique il est admis depuis longtemps que les splénectomisés sont pauvres en anticorps. Cependant, des expériences animales ont montré que des injections d'antigènes à doses modérées aboutissaient à une production moindre d'anticorps chez l'animal splénectomisé que chez l'animal sain mais que des injections d'antigènes à doses importantes aboutissaient à la même production d'anticorps. Or l'on sait la grande richesse d'anticorps rencontrés dans la maladie lupique et ceci serait un argument en faveur de la non exacerbation de la maladie lupique par la splénectomie.

CONCLUSION

Notre observation rapporte le cas d'une femme qui en 1955, à l'âge de 37 ans, a présenté un purpura thrombopénique qualifié alors de purpura thrombopénique idiopathique.

Devant l'importance des signes hémorragiques, une splénectomie a été pratiquée, suivie neuf ans plus tard de l'apparition d'un lupus érythémateux sub-aigu.

Le purpura thrombopénique d'allure idiopathique peut-il faire partie des étiologies de la maladie lupique ?

Les publications d'ensemble faites en France sur le P.T.I. ne font pas mention, chez l'adulte, de l'apparition d'un lupus érythémateux dans l'évolution du purpura thrombopénique.

De même le P.T.I. n'est pas mentionné comme un des signes pouvant précéder la maladie lupique. Cependant R. Zittoun signale le purpura thrombopénique parmi les signes évocateurs du lupus érythémateux en précisant toutefois que ce purpura thrombopénique peut être par ailleurs parfaitement idiopathique.

Les auteurs anglo-saxons, par contre, dans l'évolution de malades splénectomisés pour purpura thrombopénique qualifié initialement d'idiopathique signalent le lupus érythémateux.

Ainsi, Dameshek, sur 78 purpuras thrombopéniques retient 14 cas qui se sont révélés être en liaison avec un lupus érythémateux.

Breckendridge et coll. 16 cas de L.E.D. sur 55 cas de purpura thrombopénique étiquetés idiopathiques lors de la splénectomie.

Ces auteurs considèrent que certaines lésions anatomie-pathologiques de la rate sont des critères d'évolution possible du P.T. vers la maladie lupique.

Les avis sont contraires en ce qui concerne l'exacerbation ou non du lupus érythémateux par la splénectomie. Cette splénectomie peut être considérée comme un des innombrables facteurs dont peut prendre prétexte la maladie lupique pour passer d'un stade relativement paisible à une accélération de son évolution.

L'étiologie du P.T.I. comme celle du L.E.D. reste encore une énigme. Ces deux maladies peuvent avoir des signes biologiques de même nature, ces signes consistant en la production d'auto-anticorps. Le mécanisme de la production de ces auto-anticorps n'est pas connu ; les facteurs induisant la production de tel ou tel auto-anticorps n'ont pas encore été mis en évidence. Il semble que ces malades aient une capacité particulière à fournir des auto-anticorps et qu'à un moment de l'évolution de leur maladie cette capacité se dirige plus particulièrement vers la production d'auto-anticorps spécifiques de telle ou telle maladie avec éclosion clinique de la maladie.

Nous pouvons donc penser que le développement des maladies avec auto-immunisation résulte probablement de l'interaction d'une diathèse auto-immune et de stimuli plus ou moins intenses émanant du milieu environnant. Ainsi chez quelques individus la lumière solaire suffit à révéler le lupus ; d'autres ne peuvent jamais le développer à moins qu'il ne leur soit prescrit des médicaments reconnus inducteurs de maladie lupique, tels certains anti-convulsivants. La non-concordance des publications anglo-saxonnes et françaises sur l'évolution du purpura thrombopénique d'allure idiopathique pourrait résulter des différences

des stimuli du milieu environnant. Notre malade aurait eu une diathèse lupique avant même l'apparition de son purpura et sous l'influence de facteurs extérieurs aurait développé un lupus érythémateux ; le purpura thrombopénique d'allure idiopathique rentrant alors dans le cadre de la maladie lupique et en ayant été restropectivement un signe révélateur.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

M. RAPIN

VU

Le Président de Thèse

J. DEBRAY

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ ALAGILLE D. Les thrombopénies du nouveau-né et du nourisson.
Rev. Prat. 1967 N° 4 pp. 483-89
- 2/ ALARCON-SEGOVIA D. Le terrain lupique. Rev. med. 1971 N° 1
- 3/ ANDRE R. et VERGOZ D. La place du purpura thrombopénique dans
le cadre séméiologique des purpuras. Rev. Prat. 1967 XVII N° 4
pp. 431-38.
- 4/ ARVY L. Splénologie 1965 Editeur GAUTHIER-VILLARS - Paris.
- 5/ BERNARD J. Histoire des thrombopénies. Rev. Prat. 1967 XVII N° 4
pp. 415-6.
- 6/ BERNARD J., DELOBEL J., SOFTIC N et CAEN J. Les purpuras
thrombopéniques idiopathiques. Remarques cliniques et étiologiques
sur 341 cas personnels.
Actualités Hématologiques 1970 I° Vol Masson et Cie Ed Paris pp. 3-45.
- 7/ BARRIERE H., NICOLAS G et DURAND D. Purpura thrombopénique
d'apparence idiopathique, manifestation initiale d'un lupus érythémateux
disséminé.
Société de dermatologie et de Syphiligraphie. Réunion de Paris.
Séance du 12 Déc. 1968.
- 8/ BAUTERS F., VANNIER P. et GOUDEMAND M. Le traitement du
purpura thrombocytopénique idiopathique. A propos de 183 observations.
Coagulation III N° 4 Lyon Déc. 1970 pp. 361-73.

- 9/ BRECKENDRIDGE R., MOORE R. and RATNOFF O. A study of thrombocytopenia. New histologic criteria for the differentiation of idiopathic thrombocytopenia associated with disseminated lupus erythematosus. Blood 1967 XXX N° 1 pp. 39, 53.

- 10/ BUREAU Y. et BARRIERE H. Lupus Erythémateux. E.M.C. Dermatologie 9-1969.

- 11/ CANNAT A. et SELIGMANN M. Immunologie et lupus érythémateux disséminé.
Rev. Méd. 1971 N° 1.

- 12/ CAMBRISSE et BOLLOCH. Méthodes d'étude des plaquettes. Application à l'étude de l'hémostase au cours des thrombopénies.
Rev. Prat. 1967 XVII N° 4 pp. 483-89.

- 13/ DEBRAY J. Modifications hématologiques au cours du L.E.D. en dehors de l'étude de la cellule de Hargraves. Leur apport au diagnostic et à la conception de la maladie lupique. Sem. Hop. Paris 1962, 38, 46-55.

- 14/ DEBRAY J. Les anémies hémolytiques acquises au cours du lupus érythémateux disséminé. Extrait du livre des rapports et Communications du IV° Congrès National de Transfusion Sanguine.

- 15/ DELOBEL J. et CAEN J. Le purpura thrombopénique idiopathique. Journal de Médecine de Caen. 1970 N° 1 pp. 15, 29.

- 16/ DELOBEL J. et CAEN J. Bilan actuel de l'utilisation des immuno-suppresseurs dans le traitement des purpuras thrombopéniques idiopathiques chroniques.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1970 X N° 2 pp. 269-74.

- 17/ FAVRE-GILLY J. Connaissances actuelles sur l'origine, la durée de vie, la destruction des plaquettes. Leur rôle dans l'hémostase. Notions générales sur la physio-pathologie des purpuras thrombopéniques. Rev. Prat. 1967 XVII N° 4 pp. 419-29.
- 18/ GOUDEMANT M. Evolution, pronostic et traitement des purpuras thrombopéniques idiopathiques. Rev. Prat. 1967 XVII N° 4 pp. 451-65.
- 19/ GRUPPER Ch. et MARCEL G.A.G. Le traitement du lupus érythémateux aigu. Rev. Prat. 1965 XV N° 19 pp. 2585-93.
- 20/ HEWITT J. Le lupus érythémateux disséminé traditionnel vu par un dermatologiste. Rev. Prat. 1965 XV N° 19 pp. 2545-53.
- 21/ JULLIEN J.L. Les manifestations pleuro-pulmonaires du lupus érythémateux disséminé E.M.C. Poumon N° 42-43 2 Juillet 1961.
- 22/ KARK R. Systematic lupus erythematosus - Clinical and experimental aspects. Integration of Internal Médecine. Congres of Internal Medecine. Amsterdam 7-10 Septembre 1966.
- 23/ MALLARME J. Les purpuras plaquettaires. Médecine Interne 1970 V. N° 5 bis.
- 24/ MESHAKA G. Schéma clinique et hématologique d'étude d'une thrombopénie. Rev. Prat. 1967 XVII N° 4 pp. 441-49.
- 25/ MORETTI G., RIVIERE J., MULET M., AMOURETTI M. et STAEFFEN J. Thyroïdite d'Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique, association auto-immune. Sem. Hop. Paris 1964 N° 49 pp. 2674-77.

- 26/ NAJEAN Y. et ARDAILLOU N. L'indication de la splénectomie dans le purpura thrombopénique idiopathique. La Presse Médicale 1971 79 N° 10 pp. 443-46.
- 27/ PROST R. J. et BILSKI-PASQUIER G. Purpuras E.M.C. Sang 7-1970.
- 28/ RABINOWITZ Y. and DAMESHEK W. Systematic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura : A review. Ann. Intern Med. 1960 52, 1.
- 29/ RIVRON J., RAMADE J., LE STRADIC C. et BAILLIF P. Thrombopénie et lupus érythémateux disséminé. (à propos d'une observation). Réunion de TOURS du 26 Octobre 1969.
- 30/ SARRAZIN A. Biologie et atteintes viscérales. Rev. Prat. 1965 XV N° 19 pp. 2555-73.
- 31/ SELIGMANN M. et CANNAT A. Les anticorps anti-nucléaires du lupus érythémateux disséminé. Rev. Prat. 1965 XV N° 19 pp. 2533-43.
- 32/ SIGUIER F. et GODEAU P. Diagnostic et frontieres nosologiques du lupus érythémateux aigu disséminé dans ses formes extra-dermatologiques. Rev. Prat. 1965 XV N° 19 pp. 2575-83.
- 33/ ZIT TOUN R. La maladie lupique. Médecine Interne 1970. V. N° 5 bis pp. 99-102.
- 34/ WINTROBE M.M. Clinical hematology Sixth Edition Lea & Febiger, Philadelphia.

